

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1935

N°

THÈSE

POUR LE

457

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Rivierez Etienne Blaise

né à Cayenne (Guyane Française) le 3 Février 1910.

**Contribution à l'étude
de l'alpha-Dinitrophénol
1-2-4**

Président : M. Lœper, Professeur

IMPRIMERIE STUDIO

27, rue Dauphine

PARIS - VI^e



Année 1935

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Rivierez Etienne Blaise

né à Cayenne (Guyane Française) le 3 Février 1910.

**Contribution à l'étude
de l'alpha-Dinitrophénol
1-2-4**

Président: M. Lœper, Professeur

LE DOYEN. . . G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	Robert DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale ...	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	N...
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie ...	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie ...	Maurice VILLARET
Clinique médicale	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBÉ
	LOEPER
Hygiène et clinique de la première enfance ..	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE
Cliniques des maladies du système nerveux ...	GOUGEROT
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN
	LEMIERRE
	CUNÉO
Clinique chirurgicale	GOSSET
	GRÉGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	MARION
	BRINDEAU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique gynécologique	PROUST
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie..	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MOCQUOT
	MULON
	OLIVIER
	VERNE



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.
 BÉNARD Henri..Pathologie médicale
 BERNARD Etienne Pathologie médicale
 BOULINPathologie médicale
 BULLIARDHistologie
 CATHALAPathologie médicale
 CHEVALLIER ...Pathologie médicale
 DOGNONPhysique
 FEYUrologie
 GALLIARDParasitologie
 GASTINELBactériologie
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale
 GAYETPhysiologie
 GIROUDHistologie
 HAGUENAU ...Pathologie médicale
 HALPHENOto-rhino-laryngologie
 HAZARDPharmacologie
 HUGUENINAnatomie pathologique
 JOANNONHygiène
 JUSTIN-BESANÇON Hydrologie.
 LABBÉ (Henri)..Chimie biologique
 LACOMMEObstétrique
 LANTUEJOUL ..Obstétrique

MM.
 LAROCHE (Guy)Pathologie médicale
 LEMAIREPathologie expérimentale
 LEVEUFPathologie chirurgicale
 Mlle J. LÉVY ...Pharmacologie
 LÉVY-VALENSI Neurologie et
 psychiatrie
 MOREAUPathologie médicale
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale
 MOUQUINPathologie médicale
 OBERLINGAnatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie
 chirurgicale
 PIÉDELIEVRE ..Médecine légale
 PORTESObstétrique
 RICHETPhysiologie
 SANNIÉChimie biologique
 SÈNEQUEPathologie chirurgicale
 TROISIERPathologie expérimentale
 TURPINPathologie médicale
 VIGNESObstétrique
 WILMOTHPathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVEPathologie chirurgicale
 BUSQUETPharmacologie
 CHAILLEY-BERT Physiologie

MM.
 LEROUXAnatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie
 ZIMMERNPhysique

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale	BASSET	Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE .		BROCO	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ..	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLERY- RADOT			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale
GUÉNIOT	
LE LORIER	
LÉVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
WEIL-HALLÉ	Puériculture
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE, DE MON PERE

DE MA SŒUR NOEMIE

EN SOUVENIR DE MON FRERE GEORGES

A NOTRE FRERE LE DOCTEUR MAURICE RIVIEREZ

Faible témoignage de notre profonde
affection et de notre infinie reconnais-
sance.

A NOTRE FRERE HECTOR

A NOS SCEURS : ALBERTE ET ROLANDE

A NOS BELLES-SŒURS

A NOTRE BEAU-FRERE

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR LOEPER

Membre de l'Académie de Médecine

*Professeur de clinique médicale à la Faculté de Médecine
de Paris*

Médecin des hôpitaux

Officier de la Légion d'honneur

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter de présider cette thèse, nous
lui exprimons tous nos remerciements.

A NOTRE CHER MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE DEBRAY

Médecin des hôpitaux

Nous lui exprimons toute notre respectueuse reconnaissance, pour l'enseignement clinique que nous avons reçu dans son service. Nous le prions d'accepter ici l'hommage de notre dévouement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. R. SALMON

Ancien chef de clinique à la Faculté de Médecine de Paris

Que nous remercions de toute l'amabilité qu'il a toujours eue à notre égard.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

INTRODUCTION

Nous avons été amenés à étudier l'alpha-dinitrophénol 1-2-4 à la suite de l'intérêt qu'a suscité de toute part l'introduction de ce nouveau corps dans la thérapeutique.

Les discussions même qu'il a soulevées sont une raison de plus pour essayer d'en préciser le mode d'action et les cas dans lesquels il doit être employé. L'expérience clinique déjà considérable que l'on en a faite permet d'avoir à l'heure actuelle une idée assez précise de ces indications et de sa maniabilité.

Nous avons nous-mêmes eu l'occasion d'employer le dinitrophénol dans le traitement de l'obésité et de différentes affections entrant dans le groupe des maladies de la nutrition, et notre but est d'apporter aujourd'hui une modeste contribution à l'étude de cette intéressante substance chimique.

Nous tenons à remercier tous ceux qui ont bien voulu nous accueillir dans leurs services hospitaliers ou nous communiquer leurs propres observations et nous ont permis d'entreprendre des recherches encore incomplètes mais que nous comptons poursuivre ultérieurement.

HISTORIQUE

L'alpha-dinitrophénol 1-2-4 a déjà derrière lui une longue histoire. Son étude a été commencée au cours de la dernière guerre, et en 18 ans il a été l'objet de nombreux travaux que nous allons d'abord rappeler brièvement.

I. — Période industrielle

Au cours de la guerre de 1914-1918 le dinitrophénol était employé industriellement dans les usines de munitions. On utilisait de grandes quantités du produit impur sans prendre tout d'abord aucune précaution. Mais apparurent alors de nombreux cas d'intoxications, parfois mortels, chez les ouvriers manipulateurs. *André Mayer* et ses collaborateurs, chargés d'une enquête concluant à la toxicité du dinitrophénol, firent prendre des mesures d'hygiène qui évitèrent l'apparition de nouvelles intoxications.

Le dinitrophénol entra donc dans le domaine médical à titre de poison et c'est ce titre qui lui nuit encore dans l'esprit de certains thérapeutes, qui semblent trop oublier que « poison » et « médicament » ne constituent souvent qu'un même corps.

II. — Période thérapeutique

Poison en 1916, le dinitrophénol devint médicament en 1931. *André Mayer*, *Magne* et *Plantefol*, en France, poursuivaient des travaux importants, parallèlement aux Américains *Cutting*, *Tainter*, *Anderson* et *Reed*, *Emerson*, *Massermann* et *Goldsmith*.

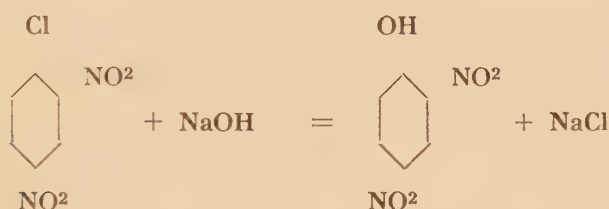
De ces travaux découlèrent les premières indications thérapeutiques : le dinitrophénol acquit le titre de médicament de l'obésité.

III. — Période de développement des indications thérapeutiques

Enfin, dans les dernières années les indications thérapeutiques du dinitrophénol se précisèrent et s'étendirent. Nous rappellerons ici les travaux récents de *Rivoire*, *Courdouan*, *Colette Clément*, *Jonnart* et *A. R. Salmon* en France, ceux de *Marcowitz* au Canada, ceux de *Vermeylen* et *Heernu* en Belgique, ceux de *Henrique Hug* en Argentine, de *Boni* en Italie, de *Bolliger* en Australie, de *Lourens* en Hollande et de *Fuentes* en Espagne.

ETUDE CHIMIQUE

L'alpha-dinitrophénol 1-2-4 est préparé par saponification à la soude d'une qualité spéciale de 1-Chloro -2-4-dinitrobenzène, à point de fusion élevé (49°5). Le schéma de la réaction est le suivant :



La séparation des isomères se fait par cristallisation fractionnée.

L'alpha-dinitrophénol 1-2-4 pur est un corps cristallisé jaune, son point de fusion est 114-115 degrés. Il est sublimable et entraînable par la vapeur d'eau, soluble à cinq pour cent dans l'eau bouillante et à quatre pour mille dans l'eau froide, très soluble dans l'alcool, la benzine, le chloroforme, l'éther, l'éther acétique, etc.

Le contrôle de la pureté rigoureuse du produit, indispensable pour son emploi thérapeutique, se fait par la détermination du point de fusion et sa solution intégrale dans l'alcool. Ce contrôle chimique doit être complété par un essai biologique.

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

Nous ne pouvons commencer ce chapitre sans rappeler les beaux travaux d'*André Mayer* et de ses collaborateurs. Nous nous en inspirerons bien souvent, car en pareille matière ils font autorité.

L'étude pharmacodynamique du dinitrophénol 1-2-4 nous semble devoir être ainsi divisée :

I. — Recherches sur le degré de toxicité,

II. — Etude de la marge de sécurité,

III. — Mécanisme d'action.

I. — RECHERCHES SUR LE DEGRE DE TOXICITE

1°) Expériences d'*André Mayer* et de ses collaborateurs

André Mayer et ses collaborateurs choisirent le chien comme animal d'expérience et obtinrent l'intoxication avec une dose minimum de 0 gr. 05 par kilo.

Les signes de cette intoxication sont tout à fait particuliers : l'animal vacille d'abord sur ses pattes, se couche sur le flanc, puis accélère sa respiration, quelques minutes après l'injection du produit. Bientôt, cette polypnée s'exagère, l'animal a la gueule ouverte et la langue pendante ; le plus souvent apparaissent alors des vomissements qui se calment par la suite. A partir de ce moment et jusqu'à la mort l'animal ne présentera plus que de la polypnée, qui va en s'accroissant de plus en plus.

Si la dose injectée ne dépasse pas beaucoup la dose mortelle, l'accélération du rythme respiratoire persiste pendant une heure et plus, de plus en plus rapide et saccadé ; le nombre des respirations peut atteindre ainsi 300 à la minute.

Puis très brusquement, la polypnée s'arrête : il se produit quelques grandes inspirations très pénibles, suivies d'un arrêt respiratoire ; le cœur cesse de battre presque aussitôt. *Immédiatement après la mort, la rigidité cadavérique est complète.*

Le dinitrophénol à dose toxique détermine donc chez le chien une polypnée ; celle-ci est due à l'élévation thermique et est l'équivalent de la sudation chez l'homme. L'animal intoxiqué présente en effet une élévation progressive de la température. En une heure elle s'élève de 39° à 42°, 43° et même 45° au moment de la mort (Fig. 1 et 2).

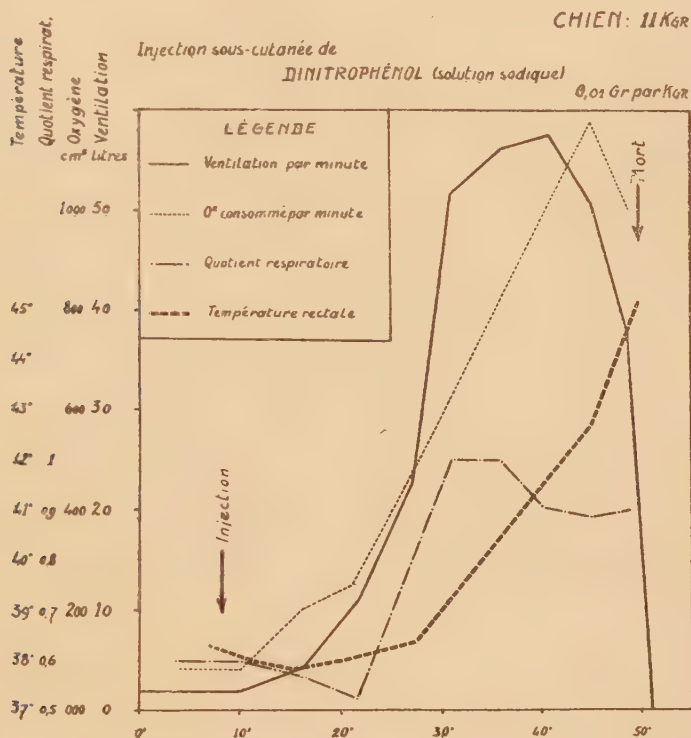


Fig. 1. — D'après Magne, A. Mayer et Plantefol in « Annales de Physiologie », Tome VIII, N° 1 (1932) P. 15.

Cette hyperthermie, caractéristique de l'intoxication dinitrophénolique, résulte d'une augmentation considérable des oxydations.

Aux doses toxiques, inférieures à la dose mortelle, on constate : un amaigrissement marqué de l'animal et une modification de l'élimination des éléments azotés et du soufre ; si la dose est massive, il peut même y avoir altération de la valeur fonctionnelle du rein.

Il faut remarquer que les différents animaux sont inégalement sensibles à l'action du dinitrophénol 1-2-4 ; il peut d'autre part se produire une accoutumance au produit.

Quoiqu'il en soit, il résulte des expériences d'André Mayer et de ses collaborateurs qu'une dose journalière de 0 gr. 05 par kilo au moins est nécessaire pour entraîner des troubles toxiques chez l'animal.

La dose toxique est encore plus élevée chez certains animaux d'expérience, comme le cobaye, ainsi que nous le verrons plus loin.

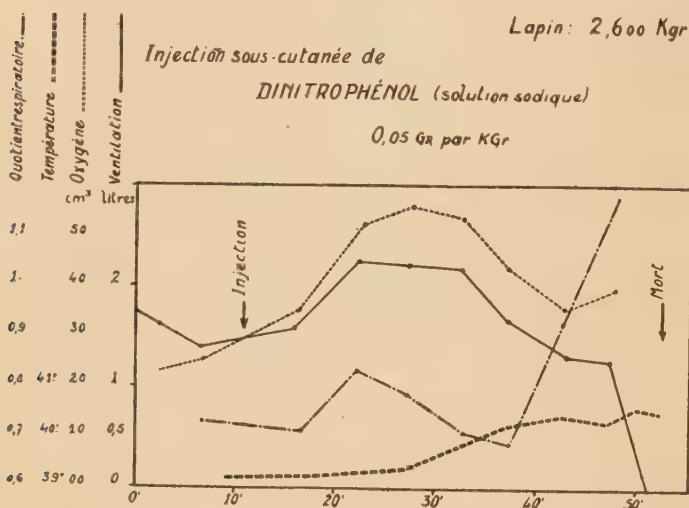


Fig. 2. — D'après Magne, A. Mayer et Plantefol in « Annales de Physiologie », Tome VIII, N° 1 (1932). P. 21.

2°) Expériences américaines.

Cependant qu'en France se poursuivaient les recherches d'André Mayer, en Amérique le dinitrophénol était également l'objet de certains travaux expérimentaux.

Cutting, Mehrrens et Tainter ont administré le produit chez le chien, pendant un temps prolongé (2 à 3 mois) et à des doses voisines de la dose mortelle : ils n'ont pas ainsi provoqué de lésions manifestes des organes importants, tels le rein et le foie, ainsi que le leur ont montré l'examen chimique des urines, l'index ictérique, l'épreuve de Van den Berg et les examens macroscopiques et histologiques des pièces d'autopsie.

Ces auteurs ont constaté que la toxicité du dinitrophénol était notablement augmentée en cas de diabète expérimental par dépancréatation.

3°) Expériences récentes de Jonnard.

Tout récemment, enfin, la question de la toxicité du dinitrophénol a été reprise expérimentalement par *Jonnard*.

Cet expérimentateur choisit pour sujet le cobaye et lui administra le produit à la dose considérable de 10 centigrammes par kilo, soit une dose dix fois supérieure à celle employée par *André Mayer* sur le chien. Malgré l'énormité de la dose, les animaux résistèrent à ce traitement. L'auteur les ayant sacrifiés au bout de 12 à 15 jours, constata à l'autopsie des lésions discrètes du foie, une dégénérescence des tubes contournés du rein et une réaction scléreuse de la rate. Etant donné les doses massives employées par *Jonnard*, il ne semble pas que des conclusions pratiques puissent être tirées de cette dernière expérience.

II. — ETUDE DE LA MARGE DE SECURITE.

Des travaux précédents, il résulte que le dinitrophénol est toxique mais à des doses assez élevées. Des recherches pharmacologiques ont permis de déterminer la marge de sécurité de cette médication.

Chez le chien, animal parfait d'expérience pour le dinitrophénol, une dose variant de 0 gr. 05 à 0 gr. 10 par kilo peut déterminer une intoxication mortelle. De plus faibles doses répétées (de 0 gr. 0075 à 0 gr. 05 par kilo) peuvent produire à la longue une intoxication subaiguë ou chronique avec amaigrissement, hyperthermie, et quelquefois atteinte légère du foie et des reins. Par contre, la dose quotidienne de 0 gr. 005 par kilo d'animal pendant deux à trois mois détermine un amaigrissement et une augmentation du métabolisme basal sans la moindre lésion viscérale (*André Mayer*).

La dose active, thérapeutique, est donc environ dix fois moindre que la dose toxique minima (0 gr. 05) : ceci représente une large marge de sécurité, plus large que celle de bien des médicaments d'usage courant, thyroxine en particulier.

Si l'on reprend sous ce jour les expériences de *Jonnard*, celles-ci confirment l'étendue de la marge de sécurité : il a fallu chez le cobaye atteindre des doses dix fois plus élevées que la dose toxique chez le chien, et quarante fois supérieures à la dose thérapeutique usuelle chez l'homme, que nous étudierons plus loin, pour obtenir des lésions hépatiques et rénales.

III. — MECANISME D'ACTION.

Comment agit l'alpha-dinitrophénol 1-2-4 ?

Par une augmentation considérable des combustions :

Chez un chien de 11 kilos, après injection de 0 gr. 01 de

dinitrophénol par kilo, la ventilation s'exagère considérablement, la quantité d'oxygène consommée et le CO_2 augmentent intensément. La ventilation normale de 2 litres par minute s'accroît jusqu'à 55 litres ; la quantité d'oxygène, normalement de 100 cm³ par minute, atteint 1200 cm³. L'animal libère 30 calories par heure et par kilo au lieu de 2 calories 5 avant l'expérience.

Il y a donc très nettement *augmentation des combustions de l'organisme*. Par quel mécanisme cette augmentation se produit-elle ?

a) *Elle n'est pas due à une action nerveuse gênant l'émission calorique.*

L'animal intoxiqué ne présente aucune altération de la circulation sanguine, aucun signe de vaso-constriction. La tension artérielle ne s'élève pas et le pouls garde la même amplitude.

Cette exagération des combustions persiste, même en modifiant les conditions de l'expérience. C'est ainsi qu'on la retrouve :

1° Chez l'animal chloralosé.

2° Chez un animal auquel on a sectionné la moelle épinière.

3° De plus, cette augmentation se retrouve même chez les poïkilothermes, dépourvus de système nerveux thermo-régulateur.

b) *Elle n'est pas due à l'augmentation du travail musculaire.*

Un animal curarisé, donc incapable d'exciter lui-même les muscles volontaires, présente à la suite d'une injection de 0 gr. 10 par kilo de dinitrophénol une élévation progressive de température suivie de mort. Les animaux intoxiqués par le dinitrophénol sont toujours en résolution musculaire, n'ont jamais de convulsions ni de tétanisation.

c) *Elle n'est pas due à une altération des viscères.*

Expérimentalement l'ablation du foie ou des reins n'empêche pas l'hyperthermie de se produire, ce qui montre bien que le dinitrophénol n'a pas son point d'attaque sur ces viscères.

Il en est de même de la dépancréatation, qui ne fait que rendre l'animal plus sensible à l'intoxication.

d) *Elle semble due à une action immédiate sur les tissus.*

A l'appui de cette opinion, on peut rapporter l'expérience suivante: Si l'on établit une circulation artificielle, dans l'arrière-train d'un chien qui vient d'être sacrifié, en envoyant dans une patte du sang dilué par le liquide de Locke et dans l'autre patte

du même liquide additionné de dinitrophénol, la consommation d'oxygène est plus grande dans cette dernière patte, et la teneur en glycogène diminue nettement par rapport à celle de l'autre patte.

De même, chez le chien ayant succombé à l'administration d'une dose mortelle de dinitrophénol, on trouve une disparition des réserves de glycogène du foie et des muscles.

André Mayer et ses élèves, grâce à des expériences de topographie thermique, ont montré que l'hyperthermie débutait dans le muscle et y avait toujours son maximum : le dinitrophénol semble produire une hyperproduction calorique sur le muscle *au repos*.

Cahn et Houget, étudiant le tissu musculaire au cours de l'hyperthermie dinitrophénolique, ont également constaté une diminution de 50 à 75 pour cent du glycogène musculaire, et ils en conclurent que cette diminution « montre à l'évidence que les oxydations supplémentaires dues au dinitrophénol sont liées essentiellement à un excès des combustions des glucides ».

D'autre part, l'abaissement du quotient respiratoire démontre que, plus encore que les glucides, les graisses sont brûlées de façon intense.

De cette action du dinitrophénol résulte une augmentation du métabolisme de base, par action directe sur les oxydations cellulaires. Nous verrons par la suite que ce phénomène peut être constaté chez l'homme, aux doses thérapeutiques et sans s'accompagner du moindre trouble.

H. Siedek (*Klinische Wochenschrift*, 13 Octobre 1934) a constaté qu'à la dose de 3 milligrammes par kilo le dinitrophénol augmente de plus de 20 pour cent le métabolisme des sujets normaux, dès la première heure qui suit l'ingestion ; le métabolisme basal de malades atteints de lésions du diencéphale n'est pas influencé, cependant il augmente de 16 à 27 pour cent à la dose de 4 milligrammes par kilo.

Cette action du dinitrophénol n'est pas modifiée par l'administration de médinal (narcotique agissant sur le diencéphale) ou de paralaldéhyde (narcotique agissant sur le cortex) mais cinq fois sur huit par l'injection préalable de 3 centigrammes de morphine.

L'adrénaline et l'atropine sont sans influence sur l'action du dinitrophénol.

Siedek conclut qu'à la dose de 3 milligrammes par kilo l'augmentation des oxydations dues au dinitrophénol est liée à une intervention du diencéphale, alors qu'à la dose de 4 milligrammes par kilo il y a action directe sur les cellules.

ETUDE MEDICO-LEGALE

Avant d'entreprendre l'étude clinique de l'alpha-dinitrophénol 1-2-4 nous pensons qu'il n'est pas inutile d'exposer à son sujet quelques considérations d'ordre médico-légal. La toxicité relative du produit, les accidents survenus pendant la guerre, les deux ou trois intoxications publiées aux Etats-Unis doivent attirer l'attention des médecins légistes.

« L'extension considérable de l'emploi du dinitrophénol dans le traitement de l'obésité, écrit *Tainter* (J. A. M. A., 30 mars 1935), semble poser un nouveau problème toxicologique. On sait que la popularité d'une drogue comme moyen de suicide varie en proportion directe avec l'espace consacré par les journaux aux tentatives de suicide à l'aide de cette drogue ».

Cette remarque de *Tainter* montre bien la grande popularité dont jouit en ce moment même le dinitrophénol aux Etats-Unis.

On pourrait donc craindre que l'exagération de ses propriétés toxiques ne fasse du dinitrophénol la dernière acquisition de l'arsenal des candidats au suicide.

Nous étudierons donc successivement les symptômes de l'intoxication, son traitement, et les réactions employées pour la recherche du dinitrophénol.

A) — SYMPTOMES DE L'INTOXICATION

Les symptômes de l'intoxication par l'alpha-dinitrophénol peuvent varier avec les doses employées. Les fortes doses produisent des nausées, des vomissements, une sensation marquée de chaleur ; le sujet a la peau rouge, une transpiration abondante et une fatigue extrême. La fièvre augmente, le rythme respiratoire s'accélère, le malade éprouve des douleurs thoraciques et une sensation d'angor typique.

Si le traitement que nous étudierons plus loin n'est pas mis en œuvre, la mort peut survenir par hyperthermie.

Immédiatement après la mort on observe une rigidité cadavérique complète : *signe caractéristique et même pathognomonique de la mort par intoxication dinitrophénolique.*

B) — TRAITEMENT DE L'INTOXICATION

Dans les premières heures qui suivront l'ingestion accidentelle d'une quantité massive de dinitrophénol, on pourra se contenter d'énergiques lavages d'estomac avec une solution aqueuse de bicarbonate de soude à cinq pour cent (*Tainter*) ou bien avec une solution de permanganate de potasse à un pour mille ou deux mille (*Hanzlick*).

« Plus tardivement, on combattra l'intoxication par des inhalations d'oxygène fréquentes, et des bains glacés qui maintiendront la température du corps dans des limites normales. Il semble d'ailleurs que cette application de froid intense sur la peau ait d'autres effets qu'une simple soustraction de chaleur corporelle.

Des expériences sur l'animal ont montré qu'à des températures de quelques degrés au dessus de 0° la stimulation du métabolisme par le dinitrophénol est presque complètement mise en échec. Le besoin intense d'oxygène se trouve diminué et le patient éprouve un soulagement net de tous les symptômes.

Le froid seul sur des animaux d'expérience est suffisant pour doubler la dose de dinitrophénol nécessaire pour entraîner la mort ». (*Tainter*).

Des toni-cardiaques, des injections de sérums physiologique ou glucosé doivent encore être administrés.

Tout récemment enfin, *Sivadjian*, travaillant dans le laboratoire du Professeur *Fourneau* à l'institut Pasteur, a montré que chez l'animal l'injection de corynanthine supprimait les effets hyperthermisants du dinitrophénol. Ce médicament mériterait donc d'être utilisé dans le traitement d'un suicide par le dinitrophénol.

C) — RECHERCHES DU DINITROPHENOL DANS LES HUMEURS

Nous nous contenterons d'énumérer ici les réactions chimiques les plus typiques, permettant de révéler la présence de l'alpha-dinitrophénol 1-2-4 dans les urines, les organes, le sang et le liquide céphalo-rachidien.

REACTION DE MEYER

« Pour la recherche du dinitrophénol, on prélève 10 c. de la liqueur à analyser préalablement neutralisée : on les met dans un tube à essai avec une pincée de poudre de zinc, on ajoute deux centimètres cubes d'acide sulfurique à 20 pour cent (en

volume). Après 15 minutes, on filtre pour obtenir une liqueur limpide et on ajoute trois gouttes d'une solution de bichromate de potasse à un pour mille. On agite pendant une minute, si la coloration (rouge ou bleue) n'apparaît pas, on ajoute encore deux gouttes de la solution oxydante; si, après nouvelle agitation la liqueur reste incolore on peut encore ajouter goutte à goutte la solution de bichromate. S'il n'apparaît aucune des colorations recherchées et que la liqueur soit jaunie par le bichromate, il est inutile d'aller plus loin: le diaminophénol ou le triaminophénol sont absents ou en proportion telle qu'il est impossible de les déceler.

« Dans de telles conditions, si la liqueur primitive renfermait du dinitrophénol, on observe une teinte rose ou rouge; si elle renfermait de l'acide picrique, on observe une teinte bleue.

« La sensibilité de la réaction est de l'ordre du $1/200.000^{\circ}$ pour le dinitrophénol et du $1/50.000^{\circ}$ pour l'acide picrique.

« La réaction de *Meyer* après réduction peut-être utilisée pour rechercher le dinitrophénol en présence de l'acide picrique, si la proportion de ce dernier corps est au moins trois fois inférieure à celle du dinitrophénol: dans de telles conditions, seule la couleur rouge attribuable au diaminophénol est sensible ». (*Guerbet*).

REACTION DE DERRIEN POUR LA RECHERCHE DU DINITROPHENOL

« On met dans un tube à essai 10 centimètres cubes de liqueur à analyser neutralisée et l'on ajoute successivement un centimètre cube d'une solution récente de chlorure stanneux à cinq pour cent et quelques gouttes d'ammoniaque pour avoir une réaction franchement alcaline. On agite le mélange, on bouche le tube et on le place dans un endroit obscur; on l'y abandonne pendant quinze minutes, en agitant de temps en temps. On neutralise ensuite la liqueur avec l'acide sulfurique à vingt pour cent (en volume).

« Le mélange est introduit dans une ampoule à robinet, on lui fait subir trois épuisements successifs avec des fractions de 25 cc. d'éther ordinaire. Les liqueurs éthérées sont réunies et lavées par agitation avec dix centimètres cubes d'eau distillée; elles sont ensuite agitées à deux reprises avec cinq centimètres cubes d'eau ammoniacale à cinq pour cent.

« La liqueur ammoniacale, bien séparée de l'éther, est neutralisée par de l'acide sulfurique dilué.

« Sur cette liqueur, on pratique l'azoréaction en vue de la recherche de l'amino 2. nitro 4. phénol. L'existence de ce dérivé

aminé témoignera de la présence du dinitrophénol dans la liqueur primitive.

« La sensibilité de cette méthode est de l'ordre de $1/200.000^{\circ}$; elle pourra être utilisée concurremment avec la réaction de *Meyer*, lorsque celle-ci aura donné un résultat douteux.

« Cette méthode peut-être utilisée pour la recherche du dinitrophénol, même en présence de l'acide picrique, si la proportion de ce dernier ne dépasse pas 20 milligrammes par litre ». (*Guerbet*).

Enfin *Bolliger* recherche le dinitrophénol de la façon suivante : le liquide contenant le dinitrophénol est acidifié par l'acide sulfurique, On y ajoute la moitié de son volume de chloroforme. On sépare le chloroforme par centrifugation : on y ajoute goutte à goutte une solution de bleu de méthylène à un pour mille jusqu'à obtenir une coloration verte, qui révélera la présence du dinitrophénol.

D) — PROBLEMES POSES EN MEDECINE LEGALE

1° — En expertise civile, doit-on admettre que l'absorption prolongée de dinitrophénol dans un but thérapeutique puisse entraîner des lésions viscérales chroniques, en particulier rénales ?

Les recherches expérimentales d'*André Mayer* ont montré que le danger ne réside pas dans la répétition de petites doses, mais dans une très forte concentration du produit. Le dinitrophénol est complètement excrété trois jours après la cessation du traitement.

Les nombreuses observations rappelées plus bas concernant des traitements prolongés montrent que le dinitrophénol ne provoque jamais de lésions chez des sujets sains à dose thérapeutique.

2° — En expertise militaire, y a-t-il lieu de prévoir des lésions chroniques prêtant à pension chez des ouvriers mobilisés manipulant du dinitrophénol ?

Nous avons vu que les mesures d'hygiène industrielle prescrites par *André Meyer* dans les poudreries pendant la guerre, avaient réduit à zéro les accidents mortels constatés précédemment, mais les petites doses encore absorbées ne semblent pas avoir provoqué de lésions chroniques du foie et du rein et, à notre connaissance, aucune pension n'a été attribuée pour lésions viscérales chroniques provoquées par le dinitrophénol. A quelle revendication ne s'exposerait-on pas si la notion fausse de nocivité du dinitrophénol à petites doses venait à s'accréditer ?

L'ALPHA-DINITROPHENOL 1-2-4 EN CLINIQUE

I) — Action aux différentes doses

Rappelons l'effet du dinitrophénol chez le chien :

Au dessus de 0 gr. 05 par kilo, le dinitrophénol provoque une intoxication mortelle.

A la dose de 0 gr. 01 par kilo il n'y a plus de polypnée, mais l'action hyperthermisante existe encore.

A la dose de 3 milligrammes par kilo, il n'y a plus d'hyperthermie, mais la mesure des échanges gazeux montre une augmentation de trente pour cent, et l'animal maigrit progressivement.

Les Américains les premiers (*Cutting, Mehrrens, Tainter* et leurs collaborateurs) employèrent le dinitrophénol chez l'homme à des doses variant de trois à cinq milligrammes par kilo : il déterminèrent ainsi une augmentation du métabolisme de base allant de vingt à trente pour cent dès la première heure après l'ingestion, augmentation qui persiste pendant vingt quatre heures environ. A cette dose aucune hyperthermie n'est constatée (figure 3).

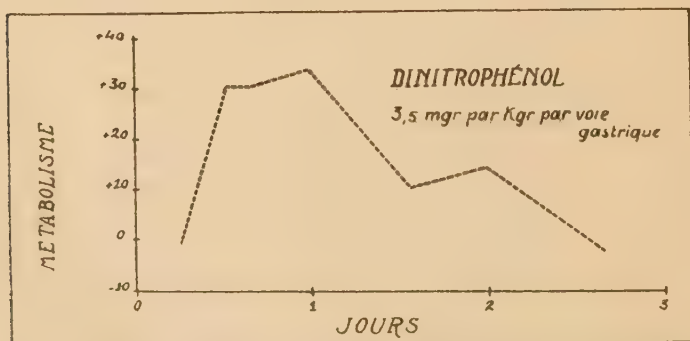


Fig. 3. — Effet d'une simple dose de Dinitrophénol sur le métabolisme basal. D'après *Cutting, Mehrrens et Tainter* in « J. A. M. A. » (15 juillet 1933). P. 194.

Par un emploi prolongé de telles quantités de produit, on observe une perte de poids allant de 800 grammes à un kilo 300 par semaine (figure 4). A la dose de 5 à 10 milligrammes par kilo, le sujet a des sueurs abondantes, cependant que le pouls et la température restent normaux. Au dessus de 10 milligrammes par kilo apparaît la fièvre, à 39°, 40° et même 41°, accompagnée d'une accélération du rythme respiratoire et d'une augmentation de fréquence du pouls.

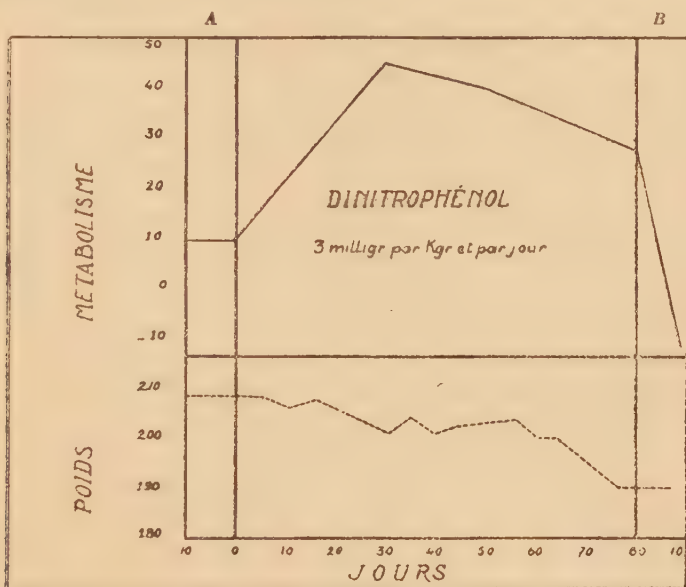


Fig. 4. — Effets de doses journalières répétées de Dinitrophénol sur le M. B. et sur le poids ; retour à la normale du M. B. après arrêt de la médication. D'après Cutting, Mehriens et Tainter in « J. A. M. A. » (15 juillet 1933). P. 194.

A : période d'observation sans traitement — B : arrêt de la médication.

II) — Posologie

Les auteurs français, avec une prudence à laquelle nous nous associons, ont préconisé des doses encore inférieures à celles des américains. Courdouan, puis Salmon ont indiqué comme dose suffisante deux milligrammes cinq par kilo de poids corporel, ce qui représente un des comprimés habituellement employés en France, et dosés à deux centigrammes 5, par 10 kilos de poids.

Chez les obèses pesant plus de cent kilos la dose quotidienne de dix comprimés (soit 25 centigrammes) ne devra être dépassée qu'exceptionnellement et sous surveillance médicale.

Nous pensons que la dose quotidienne doit être administrée en une seule fois, par exemple à la fin du repas de midi, de façon à obtenir une concentration humorale maxima à un moment donné.

Pour tater la susceptibilité du sujet, et bénéficier de la mithridatisation très réelle au dinitrophénol, déjà signalée par *André Mayer*, nous commençons par deux ou trois comprimés seulement le premier jour, et nous n'augmentons leur nombre que progressivement jusqu'à une dose quotidienne maxima n'excédant pas un comprimé par dix kilos de poids corporel.

A cette dose, prudente mais active, non seulement les malades ne ressentent aucun trouble mais un grand nombre éprouvent même une véritable sensation d'euphorie et d'activité.

III) — Directives de la cure

Cutting, *Mehrtens* et *Tainter* préconisent avec raison les règles suivantes :

- a) — Ne pas dépasser une durée totale de trois mois de traitement ininterrompu.
- b) — Ne pas administrer de dinitrophénol aux diabétiques et aux malades ayant une tare rénale.
- c) — Proscrire les doses élevées.
- d) — Les malades soumis au traitement doivent rester sous surveillance médicale périodique.

Pour notre part, voici la ligne de conduite que nous suivons :

1°) Nous ne dépassons jamais une dose quotidienne de 25 centigrammes.

2°) Nous revoyons nos malades tous les huit jours, et chaque fois nous contrôlons systématiquement le fonctionnement hépatique ou rénal. Nous notons les phénomènes subjectifs qu'ils ont pu ressentir ainsi que la diminution du poids.

3°) Nous avons évité l'emploi du dinitrophénol chez les sujets ayant du sucre ou de l'albumine dans les urines. Cependant, si cette règle semble devoir être absolue en ce qui concerne le diabète, elle l'est moins dans les cas d'albuminurie, puisque *Cutting* a signalé plusieurs cas d'obèses albuminuriques hypertendus, soumis à un traitement prudent, et qui virent à la fois s'atténuer leur obésité, disparaître leur albuminurie et diminuer leur hypertension.

Un cas de néphrose lipoïdique considérablement améliorée par une cure de dinitrophénol nous a été enfin récemment rapporté.

IV) — Incidents et accidents

Par la méthode préconisée ci-dessus, nous n'avons jamais eu chez les sujets traités par nous le moindre accident, et les petits incidents ont été exceptionnels. D'ailleurs à notre connaissance et malgré l'importance croissante de la consommation du dinitrophénol en France depuis deux ans, *aucun accident sérieux n'a jamais été publié dans la littérature médicale française.*

Cependant, nous devons parler ici des accidents et incidents, car c'est leur connaissance plus exacte qui permettra aux praticiens d'utiliser ce corps d'une façon moins timorée.

1°) — ACCIDENTS MORTELS

Nous ne rappelons que pour mémoire les accidents mortels survenus pendant la guerre dans les usines d'explosifs.

Mais il y a eu également des accidents mortels d'ordre thérapeutique. Ils ont été souvent reproduits dans la littérature médicale, surtout dans les journaux américains. En réalité, ils sont rarissimes: trois sont imputés aux dinitrophénol et un au dinitrocrésol, corps beaucoup plus toxique que le premier, et sur lequel nous reviendrons plus loin.

Une critique serrée montre le peu de valeur de ces trois accidents.

Le premier cas est celui d'une jeune femme de 25 ans, signalé par *Fain E. Poole* et *Robert E. Haining* : Elle pesait 66 kgs 700 et avait ingéré quotidiennement des doses variant entre 1 gr. 20 et 1 gr. 80, soit, selon la posologie française, dix fois la dose normale pour son poids.

La seconde observation (*Tainter* et *Wood*) et celle d'un médecin de la faculté de Vienne, âgé de 37 ans, qui, par suite d'une erreur matérielle, absorba la dose formidable de 5 grammes de dinitrophénol au lieu de 5 grains (0 gr. 33).

La troisième observation, due à *Massermann* et *Goldsmith*, concerne une malade arriérée mentale, apathique, qui, traitée à la dose thérapeutique, succomba dans un état de torpeur rapidement progressive. Mais ici, n'y eut il pas simple coïncidence ? En effet, avant la mort, il ne se produisit aucun des symptômes habituels de l'intoxication dinitrophénolique ; spécialement l'hyperthermie et la rigidité cadavérique immédiatement consécutive à la mort, signes constants, firent complètement défaut.

Tels sont les accidents mortels: les deux seuls cas vérita-

blement authentifiés sont dus à des erreurs considérables de posologie. La présentation américaine en capsules dosées à 18 centigrammes en est en partie responsable; ils sont quasi impossibles avec la présentation française en comprimés de 2 centigrammes 5.

Ces accidents ne diminuent en rien l'intérêt thérapeutique du dinitrophénol, ils montrent simplement la nécessité absolue de la surveillance médicale.

2°) — ACCIDENTS BENINS

Cette surveillance, les accidents bénins suffiraient à la justifier. Certains d'entre eux sont désagréables pour le malade, mais l'interruption du traitement les fait disparaître rapidement sans qu'il reste la moindre séquelle.

Leur fréquence est minime : elle atteint à peine 5 à 6 pour cent des cas, dans les statistiques les plus sévères. Leur nature est extrêmement variée :

a) *Henri Dintenfass*, de Philadelphie, a observé un cas d'otite catarrhale double ; cette otite, qui accompagnait une éruption à type urticarien sur laquelle nous reviendrons plus loin, se prolongea huit mois après l'arrêt du traitement et laissa une légère diminution de l'audition.

C'est le plus grave des accidents signalés, il est unique à notre connaissance.

b) Unique également l'observation de *Fribourg-Blanc*, d'un malade ayant eu des hématuries après absorption de dinitrophénol; hématuries passagères, minimales et ayant cédé à l'arrêt du traitement. Nous avons pu savoir que le malade était un colonial, et peut-être une tare rénale explique-t-elle cet accident.

c) Les auteurs américains ont signalé des éruptions urticariennes survenant dès le début du traitement. Quelques unes furent accompagnées de signes généraux graves, qui rétrocedèrent très vite après arrêt de la médication.

Tainter estime même que si l'on reprend le traitement après quelques jours d'interruption, en laissant à l'éruption le temps de disparaître, celle-ci ne se renouvelle pas.

Comme l'a fait remarquer *Courdouan*, il s'agit là de véritables accidents allergiques, analogues à ceux que l'on observe avec de nombreux médicaments à noyaux phénoliques.

Cette réaction cutanée semble moins fréquente en France

qu'en Amérique, et toujours plus bénigne. Sans doute est-ce dû à ce que les doses françaises sont toujours moins élevées que les doses américaines.

3°) — INCIDENTS LEGERS

a) On a signalé chez certains malades en cours de traitement une coloration jaune verdâtre ou même noirâtre des urines. Ce phénomène est dû à la métachromasie du phénol et n'a aucune signification pathologique. On a noté encore une teinte subictérique des conjonctives ou des téguments : cette coloration n'est pas due à une atteinte hépatique, mais au puissant pouvoir colorant du dinitrophénol, corps chimiquement voisin de l'acide picrique; elle n'entraîne pas une indication à cesser le traitement.

b) Une légère diarrhée se manifeste parfois, signe d'une sensibilité particulière de l'intestin aux phénols en général : Elle cède facilement à la médication anti-diarrhéique classique, et ne doit pas faire interrompre le traitement.

c) Des bouffées de chaleur, des sueurs profuses sont le signe que la dose strictement suffisante à l'élévation du métabolisme basal a été dépassée; il suffit de réduire la dose quotidienne d'un ou deux comprimés pour les voir disparaître.

d) Certains troubles subjectifs (vertiges, malaises, céphalées, insomnies) ont été parfois notés, et semblent dûs à une dose initiale trop élevée: nous ne les avons jamais observés avec la posologie progressive que nous avons adoptée.

Enfin, certains sujets ont présenté une curieuse perturbation du goût, qui les mit dans l'impossibilité temporaire de distinguer le salé du sucré. Cet incident, signalé aux Etats-Unis, semble de la plus extrême rareté, puisque en France, à notre connaissance, il n'a fait l'objet que d'une seule observation analogue. Une explication physiologique ne semble pas en avoir donné.

COMPARAISON ENTRE LES EFFETS METABOLIQUES DE L'ALPHA-DINITROPHENOL 1-2-4 ET CEUX D'AUTRES DERIVES NITRES

L'importance des effets métaboliques du dinitrophénol et sa valeur thérapeutique devaient inciter à la recherche d'autres nitro-dérivés voisins possédant des vertus semblables. On pouvait même espérer, par diverses modifications moléculaires, augmenter encore les propriétés excitatrices des combustions cellulaires tout en ménageant une marge encore plus grande entre les doses actives et les doses toxiques.

Les groupes de travaux engagés dans cette direction sont au nombre de trois :

- 1°) travaux espagnols sur le dinitrotoluène,
- 2°) travaux anglais sur le dinitrocrésol,
- 3°) travaux belges sur le dinitrothymol, et les dinitrocyclohexylphénol et dinitrocyclopentylphénol.

1° — Travaux espagnols sur le dinitrotoluène

Nous serons brefs sur ces essais qui n'ont fait l'objet d'aucune publication scientifique et qui n'ont abouti qu'à la tentative de mise en circulation d'une spécialité à base de dinitrotoluène.

Ce composé, qui diffère du dinitrophénol par le remplacement de l'oxydrile (OH) par un groupement méthylique (CH₃) est dénué de toute activité métabolique.

2° — Travaux anglais sur le dinitrocrésol

C'est aux auteurs anglais *Dodds* et *Pope*, puis *Dodds* et *Robertson* que revient le mérite scientifique d'avoir cherché à augmenter l'activité métabolique du dinitrophénol en créant sur l'un des carbones de celui-ci une chaîne latérale. Le premier terme de cette série, créé par *Dodds*, et qui devait par la suite être largement exploité par *C. Heymans* et *H. Casier*, est représenté par le 4-6 dinitro-O-crésol.

Ce nouveau dérivé possède une activité métabolique à peine plus grande que le dinitrophénol, c'est ainsi qu'un chien injecté

par voie intraveineuse à la dose de 10 milligrammes par kilo voit sa température augmenter de 3° en 1 h. 1/2.

Contrairement cependant à ce qu'avaient avancé les auteurs anglais, l'augmentation d'activité va de pair avec une augmentation de la toxicité. C'est ainsi que chez le pigeon l'injection quotidienne de 3 milligrammes par kilo de dinitrocrésol provoque rapidement de la polypnée, alors qu'une dose identique de dinitrophénol n'entraîne aucun effet secondaire.

Même des doses 3 fois plus faibles (1 milligramme par kilo) qui n'entraînent chez le pigeon qu'un amaigrissement très transitoire, provoquent des tremblements.

Chez l'homme, les mêmes symptômes secondaires s'observent. Dans le travail publié par *Ibrahim* et ses collaborateurs (Déc. 1934), les auteurs indiquent que les malades éprouvent une sensation de fatigue, de faiblesse et une tendance à la léthargie qui se marque sur le visage au point que les auteurs égyptiens décrivent un « faciès dinitrocrésolique ». — Ils rapportent également un cas de collapsus grave au cours d'un essai clinique.

Enfin, un cas de mort a été observé à Londres chez une danseuse qui avait pris pendant 3 jours 85 centigrammes de dinitrocrésol. L'autopsie a révélé un œdème aigu du poumon et une congestion intense du cerveau.

3° — Travaux belges sur le dinitrothymol et les dinitrocyclohexyl et cyclopentylphenol

A. dinitrothymol 1-2-4.

S'engageant dans la voie indiquée par *Dodds*, *C. Heymans* et *H. Casier* ont d'abord étudié le dinitrothymol qui présente deux chaînes latérales alourdissant sensiblement son poids moléculaire.

Ce dérivé dinitré possède également une bonne action métabolique puisque des doses de 10 à 12 milligrammes au kilo administrées au pigeon par voie intra-veineuse provoquent une telle stimulation du métabolisme que l'animal meurt en moins d'une heure après avoir atteint une température extrême.

Cette élévation du métabolisme ne se produit pas également pour tous les tissus : les expériences publiées par *Handowski* et ses collaborateurs montrent que c'est surtout le système nerveux qui est brûlé au cours de cette flambée tissulaire.

D'autre part, *C. Heymans* et *H. Casier* écrivent « le dinitrothymol paraît légèrement irritant pour la muqueuse stomacale ».

Des déboires plus importants attendaient les expérimentateurs lorsqu'ils ont voulu provoquer l'amaigrissement de l'ani-

mal par l'absorption quotidienne de dinitrothymol chez le pigeon, des doses de 1, 2 à 4 milligrammes par kilo ne déterminent qu'un amaigrissement irrégulier ou même pas d'amaigrissement du tout. Des doses plus élevées entraînent une telle diminution de l'appétit qu'on ne peut plus savoir à quel facteur attribuer la baisse du poids de l'animal.

B. dinitrocyclohexyl et cyclopentylphénol.

On peut s'étonner que les auteurs belges n'aient pas continué à étudier tous les termes des séries du dinitrocrésol et du dinitrothymol. Il ne nous appartient pas de chercher pourquoi ils ont limité leurs recherches aux dérivés dinitrés de deux phénols qui ont fait l'objet de brevets commerciaux de préparation de la part d'une firme pharmaceutique étrangère.

Ces préparations sont le dinitrocyclohexyl et le dinitrocyclopentylphénol.

a) 2-4 dinitrocyclohexylphénol. — Ce nitro-dérivé provoque une hyperthermie intense et mortelle à la dose de 6 à 7 milligrammes par kilo chez le pigeon. Mais son pouvoir stimulant du métabolisme, si intense qu'il soit, est contrebalancé par des propriétés toxiques que reconnaissent *Heymans* et *Casier*. En effet, chez le chien des doses de 6 à 7 milligrammes par kilo, sont non seulement hyperthermisantes, mais aussi émétiques. Des doses plus élevées (8 milligrammes par kilo) provoquent la mort, non seulement du fait de l'hyperthermie, mais rapidement en une demi heure par arythmie cardiaque et phénomènes convulsifs.

Il s'agit donc d'un « produit à toxicité générale assez marquée » (*C. Heymans*).

b) 2-4 dinitrocyclopentylphénol. — On a cru un moment trouver des résultats plus intéressants par l'emploi de ce dernier dérivé. Les auteurs belges ont même écrit dans plusieurs publications qu'il s'agissait d'une substance à la fois très active et très peu toxique. Il n'en est malheureusement rien, comme l'ont démontré de longues et patientes recherches chez l'homme et chez l'animal, que nous allons succinctement rapporter.

1) *recherches sur l'animal*. — La dose à la fois hyperthermisante et toxique est chez le pigeon, en injection intra-veineuse, de 5 milligrammes par kilo. La mort est précédée de polypnée et de vomissements. Mais « la dose minimale hyperthermisante se rapproche de la dose mortelle (3 à 4 milligrammes au kilo) » (*C. Heymans* et *H. Casier*). Ainsi, de l'aveu même des auteurs belges, l'écart est très minime entre la dose active et la dose toxique.

De même chez le chien, l'écart entre dose active et dose toxique est extrêmement minime.

Avec des doses infra-mortelles, l'animal peut survivre après avoir présenté de l'hyperthermie, tout comme avec le dinitrophénol. Il ne semble pas présenter d'accidents nerveux, circulatoires ou respiratoires, on sait qu'il en est de même pour le dinitrophénol (*André Mayer, Léon Binet*).

On ne peut mieux comparer le dinitrophénol et ce dérivé que Heymans appelle par abréviation « pentyl » qu'en fournissant les chiffres même du dernier mémoire de *C. Heymans et H. Casier*.

	Poids médicamentaire	dose mortelle massive (injection intraveineuse) milligr. au kilo	dose minimale d'action milligr. au kilo
2-4 dinitrophénol	184	16,4	8,2
2-4 dinitrocyclohexylphénol	252	5	3,5

Même en retenant pour exacts les chiffres ci-dessus, il saute aux yeux combien la marge de sécurité est plus grande pour le dinitrophénol que pour le pentyl-dérivé. Et encore les recherches d'*André Mayer* et de son école, de *Tainter* et de toute une série de physiologistes ont-elles montré que la dose minimale d'action du dinitrophénol est bien inférieure à celle indiquée par les auteurs belges.

Les déboires infligés par le pentyl-dérivé sont encore plus flagrants dans les expériences d'intoxications chroniques réalisées par *C. Heymans* et *H. Casier* chez le pigeon et chez le chien.

A la dose de 1 milligramme de pentyl-dérivé par kilo et par jour, les animaux ne maigrissent pas.

A la dose de 3 milligrammes, aucun amaigrissement, alors qu'avec le dinitrophénol cette dose produit de l'aveu même des auteurs belges un amaigrissement progressif.

A la dose de 4 milligrammes, non seulement l'animal ne maigrit pas, mais il présente de la polypnée.

Il faut arriver à la dose formidable de 25 milligrammes au kilo « donc dose supérieure à la dose mortelle unique » (*C. Heymans et H. Casier*) pour obtenir l'amaigrissement des pigeons.

De plus, il se produit rapidement de l'accoutumance, si bien qu'un chien auquel on administre la dose fantastique de 10 milligrammes de pentyl-dérivé par kilo et par jour, cesse de maigrir vers le douzième jour, et même reprend rapidement du poids.

Ainsi, d'une part marge de sécurité plus faible qu'avec le dinitrophénol, d'autre part, action infiniment moindre sur le poids (qui ressortent des deux courbes 1 et 9 du mémoire des

auteurs belges eux-mêmes) : tels sont les faits que démontrent une comparaison objective du dinitrophénol et du pentyl-dérivé. (figures 5 et 6).

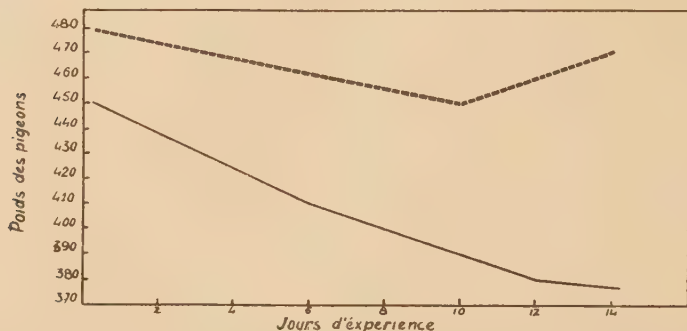


Fig. 5. — Courbes de poids chez le pigeon, après injection intra-péritonéale journalière, de 3 milligrammes de dinitrophénol (sel sodique) par kilo. D'après C. Heymans et H. Casier (fig. 1).



Fig. 6. — Courbes de poids chez le pigeon après injection intra-péritonéale journalière de 3 milligrammes de dinitrocyclopentyl-phénol par kilo. D'après C. Heymans et H. Casier (fig. 9).

2) *recherches chez l'homme.* — Les données publiées sur les effets du pentyl-dérivé chez l'homme sont actuellement squelettiques. Seul *F. E. C. Devegney* a publié en tout et pour tout trois résultats de mesures du métabolisme basal, après ingestion de pentyl-dérivé. Ces mesures ont été faites à la demande de *C. Heymans*.

Dans deux cas, l'élévation métabolique (+ 25 %) n'a pu être obtenue qu'avec des doses égales à celles couramment employées pour le dinitrophénol (2 milligrammes 5 par kilo). On sait depuis les travaux de *Tainter* que cette dose de dinitro-

phénol provoque régulièrement une élévation du métabolisme basal de + 30 %.

Par contre, dans le troisième cas, malgré une dose de pentyl-dérivé de 2 milligrammes 27 par kilo, le métabolisme basal est passé seulement de - 3,5 % à + 8 %, ce qui reste presque dans les limites d'erreur des techniques, augmentation ne dépassant pas 11,5 %.

Ainsi, d'innombrables expériences publiées depuis les travaux d'A. Mayer et de Tainter, ont démontré qu'une dose quotidienne de 3 milligrammes par kilo de dinitrophénol élève le métabolisme de + 30 % tandis que la dose toxique par la même voie est de 30 à 50 milligrammes soit dix à quinze fois supérieure. Au contraire, avec le pentyl-dérivé, la dose qui élève le métabolisme par voie digestive est la même qu'avec le dinitrophénol, mais la dose toxique par la même voie n'est que quatre fois supérieure.

Enfin, chez les patients soumis au pentyl-dérivé, la diazo-réaction est positive dans l'urine, alors qu'elle est négative après ingestion du dinitrophénol. Or, cette diazo-réaction traduit l'élimination de dérivés aminonitrés nocifs pour le rein.

Au total donc, le pentyl-dérivé possède une marge de sécurité très inférieure au dinitrophénol. Comme, d'autre part, son action par voie digestive est infiniment moins marquée que celle du dinitrophénol, il nous semblerait particulièrement mal choisi pour être utilisé en thérapeutique.

INDICATIONS

Les accidents et incidents étant trop rares et trop évitables pour rejeter de l'arsenal thérapeutique le dinitrophénol, il reste à voir dans quels états pathologiques il est indiqué de l'employer.

Ce produit est un accélérateur des combustions : il sera donc utile dans toutes les affections que Bouchard avait appelées « maladies par ralentissement de la nutrition ».

Cette théorie, après avoir eu une grande vogue, avait connu aussi une grande défaveur : il semble que la vérité soit dans un juste milieu, comme le démontre l'heureuse action du dinitrophénol dans certains cas ou il agit favorablement par accélération des combustions.

I — La première grande indication du dinitrophénol est l'obésité.

Certains auteurs (Gilbert Dreyfus, dans un travail récent) considèrent que le traitement médicamenteux n'existe pas et que les obèses ne relèvent que du régime alimentaire et de l'exercice physique. Or, précisément, Markowicz, dans sa communication

à l'Académie des Sciences de Toronto du 9 octobre 1934, basée sur 90 cas d'obésité, traités par le dinitrophénol pendant une période de 16 mois, conclut que « l'action du dinitrophénol peut-être succinctement décrite en disant que ses effets sur l'organisme sont *similaires à ceux des exercices physiques* ».

L'existence d'obésités d'origine glandulaire, spécialement par insuffisance thyroïdienne, a fait employer la thyroxine et l'opothérapie thyroïdienne chez de nombreux sujets ; mais l'efficacité de ce traitement est loin d'être constante et cette thérapeutique n'est pas dénuée d'inconvénients : troubles cardiaques et nerveux graves, qui devraient faire inscrire la thyroxine et les extraits thyroïdiens au tableau A, car ils ne devraient être délivrés que sur ordonnance médicale.

Un autre grave inconvénient de la thyroxine et des extraits thyroïdiens est la persistance de leurs effets après administration même d'une seule dose : d'où l'impossibilité d'enrayer les accidents nerveux ou cardiaques lorsqu'ils sont déclenchés. Au contraire, l'action excito-métabolique du dinitrophénol disparaît tout de suite après cessation du médicament. C'est là un point souligné dans un récent mémoire de *Thompson* et ses collaborateurs a qui nous empruntons les tracés ci-dessous.

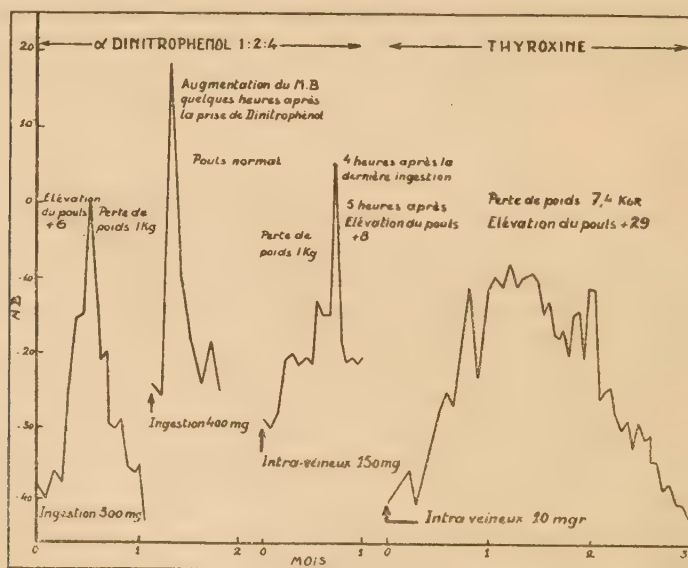


Fig. 7. — Action comparée du Dinitrophénol et de la Thyroxine. Le dinitrophénol provoque une élévation du M. B., suivie d'une chute rapide. La thyroxine provoque une élévation moins rapide, suivie d'une chute beaucoup plus lente. D'après Williard O. Thompson, Phebe K. Thompson, Samuel G. Taylor, Samuel B. Nadler et F. N. Dickie in « J. A. M. A. » (23 mars 1935). P. 974.

On voit donc l'intérêt de cette médication dans les obésités monstrueuses empêchant tout exercice physique, chez les obèses dont les occupations, le genre de vie ou des troubles cardiaques ne permettent pas de se livrer à des exercices physiques; chez les grands obèses, en instance d'opération abdominale, pour qui il y a urgence à obtenir une diminution du pannicule cutané; enfin, chez les obèses, avec troubles génitaux (aménorrhée, impuissance), troubles psychiques, circulatoires, céphalées, migraines, états rhumatoïdes, perturbations sur lesquelles le dinitrophénol possède un pouvoir curatif incontestable.

Tainter, Cutting et Stockton rapportent les observations de 70 obèses hypertendus traités par le dinitrophénol : 60 présentèrent une baisse sensible de la tension. Enfin, chez deux obèses ayant des crises d'angor pectoris assez fréquentes (une ou deux fois par semaine) les mêmes auteurs constatèrent la disparition complète de ces crises après une cure de dinitrophénol.

Les échecs parfois signalés semblent avoir deux causes distinctes :

1° manque de persévérance du malade, impatient de voir son poids baisser, et qui, après une ou deux semaines, abandonne le traitement alors que c'est, précisément, souvent après amaigrissant, qui se poursuit ensuite régulièrement ;

2° l'accélération des combustions peut provoquer une augmentation de l'appétit qui conduit le malade à accroître, parfois à son insu, sa ration alimentaire. L'observation d'un léger régime restrictif semble donc nécessaire.

II — Deux auteurs belges, *G. Vermeylen* et *J. Heernu* essayèrent la médication dinitrophénolique chez des malades mélancoliques.

Les résultats qu'ils ont communiqués à la Société de Médecine mentale de Belgique sont remarquables, puisque sur 11 cas, un seul se montra réfractaire (il s'agissait d'un psychasthénique hypocondriaque). Chez les malades améliorés il y eut reprise de l'appétit qui compensa l'effet habituel du dinitrophénol sur le poids.

Rejoignant la conception de *Marcowicz*, ces auteurs estiment que l'action du dinitrophénol sur la combustion du glucose dans les muscles est à rapprocher de celle de l'exercice musculaire en général dont on connaît l'action euphorisante.

III — A la suite de ces travaux belges, *A. R. Salmon* administra le dinitrophénol à des anorexiques mentaux et à des malades atteints de gastronévrose avec anorexie. Ces premiers résultats, publiés dans la Presse Médicale, indiquent qu'il y a là une nouvelle indication thérapeutique fort intéressante.

NOS RESULTATS

Nos résultats ont été très satisfaisants et comparables à ceux rapportés par les différents auteurs qui se sont occupés de la question.

Rappelons tout d'abord quelques chiffres :

1° — Dans l'obésité, *Tainter*, *Stockton* et *Cutting*,¹ sur 113 cas n'ont eu que 10 pour cent d'échecs.

2° — Dans la mélancolie, *Vermeulen* et *Heernu* ont eu onze succès et un échec.

3° — Dans les gastro-névroses avec anorexie, *Salmon* donne les chiffres suivants : 65 pour cent de guérisons, 20 pour cent d'amélioration notables, 15 pour cent d'échecs.

Nos résultats personnels ont été les suivants :

1° — Dans l'obésité : 90 % de succès, 10 % d'échecs, pas d'accident, un incident léger.

2° — Dans les gastro-névroses, sur 9 cas : 7 succès, une amélioration, un échec, pas d'accident, ni incident.

Voici le résumé de ces différents cas, que nous ferons suivre des réflexions qu'ils nous ont suggérées.

OBSERVATIONS

I. — OBESITE

Obs. I : Mme Hir..., 26 ans, pèse 78 kilos pour une taille de 1 m. 32. Elle n'a aucun trouble pathologique, aucun signe d'insuffisance glandulaire; spécialement, ses règles sont tout à fait régulières et normales.

C'est une grosse mangeuse sédentaire, qui refuse de réduire son régime alimentaire et de faire plus d'exercice physique.

Elle prend du dinitrophénol pendant un mois sans aucun trouble :

le 1^{er} jour : 4 comprimés de 2 centigrammes 5

le 2^e jour : 5 comprimés de 2 centigrammes 5

le 3^e jour : 3 comprimés de 2 centigrammes 5

le 4^e et les jours suivants : 7-comprimés.

Au début comme à la fin de la cure les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires.

Résultat. — Poids avant le traitement : 78 kilos ; poids après un mois de traitement : 75 kilos 600, soit un amaigrissement de 2 kilos 400 en un mois.

Le traitement est actuellement poursuivi.

Obs. II : Mr Cat..., 34 ans, pèse 123 kgs 700 pour une taille de 1 m. 78. Il a déjà essayé plusieurs traitements amaigrissants, sans aucun succès. Un traitement par la thyroxine a dû être abandonné, car trop mal supporté. Il prend pendant un mois du dinitrophénol aux doses suivantes :

le 1^{er} jour : 6 comprimés

le 2^e jour : 7 comprimés

le 3^e jour : 8 comprimés

le 4^e et 5^e jour : 9 comprimés

le 6^e jour et suivants 10 comprimés.

Aucun incident, le poids passe de 123 kgs 700 à 121 kgs, soit un amaigrissement de 2 kgs 700 en un mois.

Le traitement est actuellement continué.

Obs. III : Mme Par..., 43 ans, pèse 98 kilos pour une taille de 1 m. 66. Depuis 3 ans ses règles se font rares, irrégulières,

douloureuses, et son obésité se développe progressivement malgré plusieurs tentatives de cure d'amaigrissement.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni pigments, ni sels biliaires.

Le métabolisme de base est abaissé de 11 pour cent.

On administre le dinitrophénol à la dose de :

le 1^{er} jour : 6 comprimés

le 2^e jour : 7 comprimés

le 3^e et 4^e jour : 8 comprimés

le 5^e et 6^e jour : 9 comprimés

puis 10 comprimés par jour.

Dès la première semaine la malade a maigri de 1 kg 300, non seulement elle n'a eu aucun trouble, mais elle signale même une nette sensation d'euphorie.

La dysménorrhée a disparu.

Nous la revoyons toutes les semaines et la chute de poids se continue au rythme suivant :

1 ^{re} semaine	—	1300 gr.
2 ^e	»	800 »
3 ^e	»	400 »
4 ^e	»	700 »
5 ^e	»	300 »
6 ^e	»	900 »

Soit en six semaines une perte de poids de 4 kilos 400.

Le métabolisme de base après six semaines de cure, est augmenté de 21 pour cent.

La malade est actuellement au repos depuis 15 jours, dans 8 jours elle reprendra une deuxième série de six semaines de dinitrophénol.

Obs. IV : Mlle Lin..., 22 ans, est une véritable infirme : elle pèse 102 kilos pour une taille de 1 m. 62. Régulée à 15 ans, elle ne présente aucun trouble net d'insuffisance ovarienne. Son métabolisme de base est diminué de 8 pour cent.

Ici, sans aucun incident, après un mois de traitement, à raison de 10 comprimés de dinitrophénol par jour, le métabolisme augmente de 27 pour cent et le poids tombe de 102 kilos à 97 kilos 800, soit une chute de 4 kilos 200 en un mois.

La cure est actuellement poursuivie.

Obs. V : M. Tru... 28 ans, pèse 93 kilos 200 pour une taille de 1 m. 64. Il est gros mangeur et ne veut pas réduire son régime.

Chez lui le traitement donne, sans autre trouble qu'une légère diarrhée pendant les 4 premiers jours :

la 1 ^{re} semaine	—	chute de poids de	200 grammes	
la 2 ^e	»	»	»	» 400 »
la 3 ^e	»	»	»	» 200 »
la 4 ^e	»	»	»	» 800 »
la 5 ^e	»	»	»	» 900 »

soit une perte totale de 2 kilos 500 en 5 semaines.

Après un repos de 3 semaines le traitement est repris et les résultats sont les suivants :

la 1 ^{re} semaine	—	chute de poids de	800 grammes	
la 2 ^e	»	»	»	» 1200 »
la 3 ^e	»	»	»	» 700 »

soit depuis le début (en un peu moins de 3 mois) une perte totale de plus de 5 kilos.

La cure est actuellement continuée.

Obs. VI : Mme Bon..., 38 ans, pèse 118 kilos 300 pour une taille de 1 m. 67. Nous ne suivons cette malade que depuis 15 jours. Elle nous signale une impression d'euphorie ; elle se sent plus active. Son poids a diminué dans cette première quinzaine de 2 kilos 200.

Obs. VII : Mlle Sac..., 58 ans, vient consulter pour de l'essoufflement, qui devient de plus en plus marqué et qui augmente parallèlement au développement d'une obésité progressive. Actuellement il n'y a aucun signe pulmonaire, aucune défaillance cardiaque, pas de manifestations pathologiques hépatiques ou rénales. Le poids est de 95 kilos 100 pour une taille de 1 m. 62.

Le métabolisme est abaissé à — 5.

La première semaine le dinitrophénol est administré à raison de 6, 7, 8, 9 puis 10 comprimés par jour : le poids augmente de 200 grammes.

Mais dans les semaines suivantes on constate une chute de poids de :

900 grammes	la 2 ^e semaine	
800	»	» 3 ^e »
900	»	» 4 ^e »

Un mois après le début du traitement une nouvelle mesure du métabolisme basal montre une augmentation de 20 pour cent environ.

La cure est actuellement continuée sans incidents.

Obs. VIII : M. Hen..., 39 ans, 117 kilos, prend depuis un mois du dinitrophénol :

la 1 ^{re} semaine	le poids	augmente	de 300 grammes	
la 2 ^e	»	»	»	100 »
la 3 ^e	»	»	diminue	» 600 »
la 4 ^e	»	»	augmente	» 200 »
la 5 ^e	»	»	diminue	» 300 »
la 6 ^e	»	»	augmente	» 100 »

soit une diminution de 200 grammes en six semaines.

La cure est cessée.

Il n'y a aucun incident.

Obs. IX : Mme Cat..., 88 kilos pour une taille de 1 m. 60.

Après six semaines de traitement, bien supporté, à la suite de diverses fluctuations comme dans l'observation précédente, la perte de poids n'est que de 250 grammes.

La cure est alors arrêtée.

Obs. X : Mme Ber..., caissière, âgée de 34 ans, taille 1 m. 60, poids 92 kilos, vient consulter pour son obésité qui s'accompagne par ailleurs d'une diminution considérable du flux menstruel.

Pour surveiller de près sa cure, nous décidons de la mettre à un régime fixe que la malade accepte de bonne grâce. Ce régime comprend, par jour :

Légumes verts	600 gr. =	120 calories
Salades	200 gr. =	10 —
Viande	100 gr. =	400 —
Fromage	50 gr. =	200 —
Fruits frais aqueux	200 gr. =	160 —
Beurre et huile	40 gr. =	360 —
Pain	160 gr. =	350 —

1600 calories

Sous l'influence de ce seul régime, le poids baisse en trois mois de 92 à 89 kilos. Le métabolisme basal mesuré au début et à la fin de cette épreuve reste identique, à + 2 %.

Du 3^e au 5^e mois, la malade absorbe chaque jour 9 comprimés de dinitrophénol sans aucun arrêt : il s'agit là de conditions expérimentales qui ont d'ailleurs été remarquablement tolérées.

Le métabolisme basal s'élève aussitôt et se maintient entre + 28 et + 29 %. Le poids fléchit très rapidement, passant de 89 à 78 kilos 500.

Dans une troisième période on supprime le dinitrophénol : aussitôt le métabolisme revient à des chiffres compris entre + 2 et + 8 pour cent. La chute de poids s'arrête également tout de suite, et même au cours des 4 mois d'observation avec le même régime, remonte légèrement, passant de 78 kilos 500 à 80 kilos.

Dans un 4^e stade, on donne chaque jour 8 comprimés de dinitrophénol. Dès le surlendemain, le métabolisme remonte à + 27 % et va se maintenir à ce chiffre pendant les 2 mois de traitement, en même temps le poids baisse de 4 kilos par mois pour tomber à 72 kilos au 60^e jour de traitement. Actuellement, la malade est laissée au seul régime, son poids se stabilise autour de 68 kilos, son métabolisme basal est à + 3 % (Mars 1935).

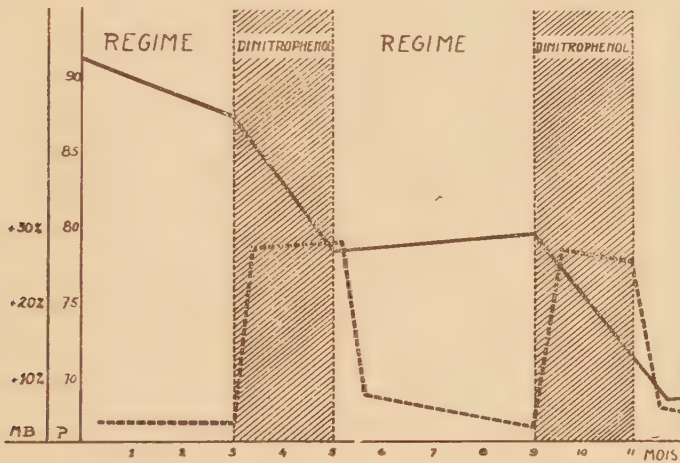


Fig. 8. — Observation X : Au début du traitement, le régime seul est suffisant pour déterminer une diminution du poids : cette chute est accélérée par le dinitrophénol.

Au-dessous de 80 kilos, le régime seul est impuissant à provoquer la moindre perte de poids.

Après 4 mois de régime, une nouvelle cure de 2 mois de Dinitrophénol produit une nouvelle chute de poids de 11 kilos.

II. — ANOREXIE MENTALE

Obs. XI : M. Cer..., 29 ans, chômeur, vient consulter pour perte complète de l'appétit, ayant entraîné un amaigrissement notable. Il s'agit d'un malade asthénique, anxieux, n'ayant aucune lésion organique du tube digestif.

Un traitement de 6 semaines par le dinitrophénol à doses progressives (de 3 à 6 comprimés par jour) fit disparaître l'asthénie et l'anorexie, cependant que le poids augmentait de 2 kilos 400.

Obs. XII : Mme Vir..., 41 ans, est une déprimée, avec anorexie complète. Depuis des mois, toutes les médications apéritives ont échoué chez elle.

Nous la mettons au dinitrophénol et en 15 jours l'appétit est revenu ; en 6 semaines il y a une augmentation de poids de 1 kilo 800. Après 15 jours de repos, une nouvelle série de six semaines est prescrite et donne une augmentation de poids de 2 kilos 700 (soit une augmentation totale de 4 kilos 500). En même temps la malade est euphorique et se considère comme « ressuscitée ».

Obs. XIII : Mlle Soi..., 19 ans, chômeuse, est atteinte d'anorexie sans aucune lésion organique pouvant l'expliquer. Elle est dans un état squelettique, pesant 38 kilos pour une taille de 1 m. 53. Après un mois de traitement par le dinitrophénol, l'appétit est normal et le poids est revenu à 40 kilos 300.

COMMENTAIRES

Sur nos observations nous avons donc eu 11 succès et deux résultats insuffisants (Obs. VIII et IX).

Jamais nous n'avons eu d'accidents. Même dans les deux cas où l'action du dinitrophénol n'a pas été bien nette, il a été bien supporté.

Une seule fois (obs. V) nous avons noté un incident : une diarrhée légère n'ayant duré que 4 jours puis ayant cessé malgré la continuation du traitement. Remarquons de plus que chez le même sujet, une reprise ultérieure de l'administration du dinitrophénol n'a plus entraîné le moindre trouble.

La courbe de chute de poids a une forme différente suivant les malades, et nous croyons qu'il est bon d'y insister.

Parfois, l'on obtient dès la première semaine une chute considérable et rapide (obs. III, obs. VI) mais il faut savoir que cette chute peut ne se déclencher que progressivement, vers la 3^e semaine (obs. V, obs. VII) : il faut donc, en pratique, continuer la cure six semaines, et, si dans la première quinzaine les résultats ne sont que minimes, on ne doit pas se décourager et abandonner le traitement.

Notons, de plus, que dans tous les cas où nous avons fait mesurer le métabolisme de base, celui-ci a toujours été augmenté par l'administration du dinitrophénol.

Nous sommes particulièrement satisfaits des conditions dans lesquelles a pu être conduit le traitement dans notre observation N° X. La fidélité avec laquelle a été suivi le régime, les variations inverses du poids et du métabolisme de base sous l'influence du dinitrophénol confèrent à notre observation la valeur d'un document qui se superpose exactement à ceux publiés par les cliniciens américains.

Comme dans les états dépressifs traités par *Vermeulen* et *Heernu* par le dinitrophénol, dans les trois cas de gastro-névrose anorexique faisant l'objet de nos observations XI, XII et XIII, l'augmentation de l'appétit déterminée par l'accélération de la nutrition générale a neutralisé l'effet amaigrissant habituel du dinitrophénol : nos malades, n'ayant pas de réserves à brûler, ont, au contraire, vu leur poids augmenter.

CONCLUSIONS

1° L'alpha-dinitrophénol 1.2.4., corps de la série des phénols nitrés, est un accélérateur des combustions cellulaires, et se trouve indiqué dans le traitement de l'obésité et maladies par ralentissement de la nutrition.

2° Son étude pharmacodynamique montre qu'il agit par action directe sur les tissus et non indirectement par l'intermédiaire d'un organe déterminé.

3° La toxicité à doses élevées est réelle, mais la marge de sécurité entre les doses thérapeutiques et les doses toxiques (qui est de l'ordre de 1 à 10) est assez grande pour mettre à l'abri des accidents, à condition que le traitement soit fait sous surveillance médicale.

4° De tous les nitrodérivés étudiés jusqu'ici, le dinitrophénol 1.2.4. est celui qui possède la plus grande marge de sécurité. C'est celui pour qui la dose active est la plus éloignée de la dose toxique.

Il est moins toxique que le dinitrocrésol et le dinitrocyclopentylphénol : ce dernier n'est d'ailleurs actif par voie digestive qu'en quantités proches des doses toxiques.

5° La dose thérapeutique quotidienne doit être de 25 milligrammes par 10 kilos de poids corporel.

Les très rares accidents mortels sont dus à des erreurs considérables de posologie.

6° A la dose thérapeutique un traitement prolongé entraîne un amaigrissement notable, sans accident et sans lésions hépatiques ou rénales.

7° Il semble que toutes les indications thérapeutiques du dinitrophénol ne soient pas encore précisées. Des travaux récents ont montré son action heureuse dans la mélancolie et dans certaines anorexies mentales et gastro-névroses.

8° L'alpha-dinitrophénol est donc un corps à action pharmacologique intéressante et qui est sans danger lorsque le malade reste *sous surveillance médicale*.

Vu, le Doyen :

Vu, le Président de Thèse :

G. ROUSSY

M. LEPER

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris :

CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON, REED, EMERSON. — Toxicity of dinitrophenol (*J. A. M. A.*, 30 Septembre 1933).
- BOLLIGER. — The Volumetric determination of methylene blue and picric acid (*Proceedings of the Royal Society of New South Wales*, Vol. LXVII 1933 P. 240).
- BOLLIGER. — The detection and estimation of dinitrophenol, a new drug for the treatment of obesity (*The Medical Journal of Australia*, Vol. I N° 11, 17 Mars 1934, p. 367).
- BONI. — Il farmaco del giorno : l'alfa dinitrofenol (*Annali d'Igiene*, N° 1, 1935).
- CAHN et HOUGET. — Le métabolisme des glucides, lipides et protéides au cours d'hyperthermies (*C. R. Sté de Biologie*, T. CXIII 1933).
- COLETTE CLEMENT. — A propos des cures d'amaigrissement par la nitrophénine (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, N° 19, 1^{re} Décembre 1934).
- COURDOUAN. — Un accélérateur des combustions cellulaires : La nitrophénine (*Progrès Médical*, 14 Octobre 1933).
- COURDOUAN. — La nitrophénine en pratique courante (*Progrès Médical*, 6 Janvier 1934).
- COURDOUAN. — L'alpha-dinitrophénol 1.2.4. ou nitrophénine en thérapeutique (*Revue de Médecine* N° 6, Juin 1934).
- CUTTING et TAINTER. — Action of dinitrophenol (*Proc. Soc. Exp. Biology and Medicine*, Juin 1932).
- CUTTING, MEHRTENS et TAINTER. — Actions and uses of dinitrophenol : promising metabolic applications (*J. A. M. A.* vol. 101, N° 3, 15 Juillet 1933).
- CUTTING, STOCKTON et TAINTER. — Use of dinitrophenol in obesity and related conditions (*J. A. M. A.* vol. 101, N° 19, 4 Novembre 1933).
- DINTENFASS. — An ear complication from dinitrophenol medication (*J. A. M. A.* vol. 102, N° 11, 17 Mars 1934).
- DEVEGNEY. — A new agent for stimulating the metabolism : dinitro-o-cyclopentylphenol and its action on the basal metabolic rate (*Brit. Journal of Experimental Pathology*, vol. 15 N° 6, Décembre 1934, p. 60).
- DODDS et POPE. — Dinitro-o-cresol as a stimulator of metabolism (*The Lancet*, 12 Août 1933, p. 352).
- DODDS et ROBERTSON. — (*The Lancet*, vol. II, p. 1137 et 1197).
- GILBERT DREYFUS. — Hygiène et régime des obèses (1 vol., Doin Edit.).
- FRUMESS. — (*J. A. M. A.*, Vol. CII 1934, p. 1219).
- FRIBOURG BLANC. — *Sté de Médecine Légale de France*, 10 Décembre 1934).
- FUENTES. — Tratamiento de un caso de obesidad (*Los Progresos de la Clínica* N° 1, Janvier 1935).

- GEORGESCU. — Etudes sur l'action du dinitrophénol 1.2.4. La teneur des urines en acide glycuronique après injection de dinitrophénol 1.2.4. (*Annales de Physiologie* t. VIII, N° 1, 1932).
- GUERBET. — Etudes sur l'action du dinitrophénol 1.2.4. Caractères analytiques du dinitrophénol et de ses dérivés. Application à la recherche de ces corps dans les urines, les organes, le sang (*Annales de Physiologie*, t. VIII, N° 1, 1932).
- HANDOWSKY, CASIER et SCHETENS. — Nouvelles recherches concernant le mécanisme de la stimulation du métabolisme provoquée par les dinitro-dérivés (*C. R. Sté de Biologie*, 1934).
- HEYMANS et CASIER. — Recherches sur l'action de différents nitro dérivés sur le métabolisme et sur la température (*Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 15 Mars 1935, vol. L, fasc. I, p. 20).
- HEYMANS et CASIER. — Influence stimulante sur le métabolisme cellulaire de quelques nouveaux nitro dérivés (*C. R. Sté de Biologie*, T. CXI, 1932, p. 1078).
- ENRIQUE HUG. — La utilizacion del dinitrofenol (1.2.4.) en el tratamiento de la obesidad (*Revista Medica del Rosario*, N° 4, Avril 1934, p. 343).
- IBRAHIM, HOSNY AYAD et MAHDI. — The new treatment of obesity with dinitro-o-cresol. (*Journal of the Egyptian Medical Association*, décembre 1934, vol. XVII, N° 12, P. 968).
- JONNARD. — (*Société de Médecine Légale de France*, 10 Décembre 1934).
- LEECH. — Alpha dinitrophenol. Report of the council on pharmacy and chemistry (*J. A. M. A.*, 15 Juillet 1933, p. 210).
- LOURENS. — Alphanitrophenol, een nieuw geneesmiddel bij zwaarlijvigheid (*Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, N° 4, 26 Janvier 1935, p. 321).
- MAGNE, MAYER et PLANTEFOL. — Action pharmacodynamique des phénols nitrés. Un agent augmentant les oxydations cellulaires. Le dinitrophénol 1.2.4. (*Annales de Physiologie*, t. VIII, 1932).
- MARKOVITZ. — The use of alpha dinitrophenol 1.2.4. in the treatment of obesity. (*Bulletin de l'Académie de Médecine de Toronto*, t. VIII, Janvier 1935).
- MASSERMANN et GOLDSMITH. — Dinitrophenol; its therapeutic and toxic actions in certain types of psychobiologic underactivity (*J. A. M. A.*, vol. 102, N° 7, 17 Février 1934).
- POOLE et HAINING. — (*J. A. M. A.*, t. 102, 1934, p. 1141).
- RIVOIRE. — Le dinitrophénol (*Presse Médicale*, N° 38, 12 Mai 1934, p. 768).
- SALMON. — Le dinitrophénol en thérapeutique (*Presse Médicale*, N° 18, 2 Mars 1935, p. 341).
- SIEDEK. — (*Klinische wochenschrift*, 13 Octobre 1934).
- SIVADJIAN. — L'action du diéthylaminométhyl-3-benzodioxane et de la corynanthine sur la fièvre provoquée par les agents chimiques (*C. R. Sté de Biologie*, t. CXIV, N° 35, 18 Novembre 1933, p. 868).
- TAINTER. — Treatment of acute dinitrophenol poisoning (*J. A. M. A.* vol. 104, N° 13, 30 Mars 1935, p. 1071).
- TAINTER et WOOD. — (*J. A. M. A.*, t. 102, 1934, p. 1147).
- W. O. THOMPSON, P. K. THOMPSON, TAYLOR, NADLER et DICKIE. — The Pharmacology of the thyroid in man (*J. A. M. A.*, vol. 104, N° 12, 23 Mars 1935, p. 972).
- VERMEYLEN et HEERNU. — Le traitement des états dépressifs par le dinitrophénol (*Sté de Médecine mentale de Belgique*, 24 Novembre 1934).

